



e-Algerian Journal
Health & Research

Disponible en ligne sur : ASJP

e-AJHR

<https://asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/968>



Article original

Evaluation de l'expression du statut PD-L1 dans le carcinome bronchique non à petites cellules.

Evaluation of PD-L1 status expression in non-small cell lung carcinoma

**Bendimerad.T^{a,c}, Babouche.L^{a,c}, Massioun.Z^{a,c}, Arkoub.W^{a,c}, Bendimerad.L^b,
Slimani.A^{a,c}**

^a Service d'anatomie et cytologie pathologique CHU Beni-Messous

^b Docteure en intelligence artificielle

^c Université des science de la santé Youcef Elkhatib ,faculté du médecine

Auteur correspondant : **Bendimerad Thoraya**

Adresse e-mail : **bendimerad.th@gmail.com**

Résumé

L'immunothérapie dans le cancer du poumon (carcinome bronchique non à petites cellules) a révolutionné la prise en charge des patients aux stades avancés et métastatiques. L'administration de cette thérapeutique est dépendante du score PD-L1, ce dernier est déterminé par le pathologiste en

Immunohistochimie. Cependant la complexité d'interprétation et la présence de plusieurs clones a rendu l'homogénéisation et la comparaison des études plus difficile. Nous avons réalisé une étude rétrospective de 182 cas de CBNPC qui ont bénéficié de l'évaluation immunohistochimique du PD-L1 par l'anticorps anti PD-L1, trois clones ont été utilisés (22C3, SP142, SP263) ceci a révélé une positivité dans 12% des cas, cette positivité est retrouvée le plus souvent chez le sexe masculin et elle est plus fréquente dans les carcinomes épidermoïdes et les CBNPC-NOS que dans les adénocarcinomes, tous nos cas PD-L1 positifs sont associés à un EGFR sauvage.

En conclusion : la positivité du score PD-L1 dans notre série est plus faible que ce qui a été décrit dans la littérature ceci serait due à l'utilisation de différents clones rendant la comparaison des résultats plus délicate néanmoins les paramètres clinico-pathologiques se rapprochent des données de la littérature, une étude avec un échantillon plus large et l'utilisation du même clone refléterait mieux le profil de notre population.

© 2025e-AJHR. Tous droits réservés.

Mots clés : immunothérapie, cancer du poumon, immunohistochimie.

Abstract

Immunotherapy in lung cancer (non-small cell lung carcinoma) has profoundly changed the management of patients in advanced and metastatic diseases. The indication for these treatments largely relies on PD-L1 expression assessed by the pathologist using immunohistochemistry. However, interpretation of this biomarker remains challenging, mainly due to the variety of antibody clones used and differences in positivity thresholds, making harmonization and comparison between studies difficult.

We conducted a retrospective study of 182 NSCLC cases in which PD-L1 expression was evaluated by immunohistochemistry using three antibody clones (22C3, SP142, and SP263). PD-L1 positivity was observed in 12% of cases. This expression was more frequently found, in male patients, in squamous cell carcinomas and NSCLC-NOS and less frequently adenocarcinoma.

All PD-L1 positive cases in our series are associated with a wild-typeEGFR.

In conclusion: the positivity of the PD-L1 score in our series is lower than what is reported in the literature. This discrepancy may be related to the use of different antibody clones which complicates inter-study comparisons. Nevertheless, the clinico-pathological parameters are close to the data in the literature. A study with a larger sample and the use of the same clone would better reflect the profile of our population.

© 2025 e-AJHR. All rights reserved.

Keywords: Immunotherapy, lung cancer, immunohistochemistry.

Introduction

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la première cause de mortalité par cancer dans le monde (1).

En Algérie, c'est aussi le 1^{er} cancer en incidence chez l'homme, le 3^{ème} cancer tous sexes confondus après le cancer du sein et le cancer colorectal. Il représente la 2^{ème} cause de décès par cancer tous sexes confondus après le cancer du sein (2).

Ce cancer est dominé par les carcinomes qui sont divisés en 2 groupes, les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) :85% et les carcinomes à petites cellules (CPC) :15% (3).

Les carcinomes non à petites cellules sont représentés par les adénocarcinomes (ADK) 40-50% suivis du carcinome épidermoïde (CE) 20% et le carcinome à grandes cellules (sur biopsie) :10%.

Ces carcinomes ont un pronostic défavorable, étant généralement diagnostiqués à un stade avancé et inopérable, ce qui requiert des traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie, des thérapies ciblées ou l'immunothérapie. Cette dernière a particulièrement transformé le traitement du cancer du poumon, notamment dans les cas de CBNPC, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui ciblent l'interaction entre PD-1 et PD-L1.

Le traitement par ces molécules dépend de l'expression de l'anticorps anti PD-L1

évalué par le pathologiste en immunohistochimie donc le pathologiste en plus de son rôle diagnostique et pronostic,

participe aussi à la prise en charge thérapeutique par son rôle théranostic.

Une recherche de l'expression du PD-L1 en immunohistochimie doit être systématique dès le diagnostic initial pour tous les carcinomes non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique (3), mais on l'évalue également pour les stades précoces.

Vue l'importance de l'évaluation de l'expression du PD-L1 dans la prise en charge du CBNPC, notre étude s'est intéressée à ce paramètre afin de déterminer sa positivité et sa relation avec les différents paramètres clinico-pathologiques.

Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 182 cas de CBNPC. Une étude immunohistochimique par l'anticorps anti PD-L1 a été effectuée afin d'évaluer son expression dans ce type de carcinome.

Les demandes d'examen anatomo-pathologique nous ont été adressées essentiellement des différents services de pneumologie et d'oncologie médicale.

Les prélèvements ont intéressé un matériel histologique : biopsies ou pièces de résection chirurgicale du site primitif ou métastatique ainsi que sur des cytoblocs.

Les prélèvements biopsiques sont fixés au formol, inclus en totalité dans les cassettes, déshydratés puis inclus en paraffine pour la confection de blocs FFPE.

Ces derniers sont coupés (coupes fines de 3 à 5 microns), étalés sur lames puis colorées par la coloration Hématéine éosine (HE) pour une interprétation histologique et un diagnostic morphologique.

Les pièces de résection chirurgicale sont examinées macroscopiquement et des prélèvements systématiques sont réalisés au niveau des foyers sains et lésionnels selon des protocoles et les recommandations internationales. Par la suite ces prélèvements vont subir les mêmes étapes de techniques que les prélèvements biopsiques.

Une étude immunohistochimique est réalisée dans un but diagnostique (en utilisant différents anticorps P40, P63, TTF1, cytokeratine 7) et théranostique en utilisant l'anticorps anti PD-L1 (clones utilisés 22C3, SP142 et le SP263).

En parallèle, Une étude de biologie moléculaire a été effectuée à la recherche de mutations EGFR.

Le diagnostic anatomo –pathologique a été réalisé selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs pulmonaires 2021.

Afin d'homogénéiser les résultats, l'interprétation du score PD-L1 s'est effectuée comme suit :

Le marquage est considéré comme positif devant : tout marquage membranaire complet ou incomplet des cellules tumorales, de n'importe quelle intensité en dehors des foyers de nécrose. L'estimation doit se faire sur au moins 100 cellules, si présence de moins de 100 cellules, l'interprétation est réalisée en émettant des réserves sur la représentativité de la tumeur.

-Le score $<1\%$ est considéré comme négatif,

-Les scores $\geq 1\%$ sont considérés comme positifs :

-Le score 1-49% : positivité faible

-Le score $\geq 50\%$: positivité forte.

Pour les cas où l'anticorps anti PD-L1 clone SP142 a été utilisé : une recherche de la positivité sur les cellules inflammatoires a été effectuée et une expression de 10% des cellules inflammatoires est considérée comme positive.

Résultats

Notre étude a intéressé 182 patients dont 81% sont des hommes et 19 % sont des femmes (**Figure 01**).

L'âge des patients varie entre 20 et 90 ans avec une moyenne d'âge de 40ans. La catégorie d'âge prédominante est celle de 60-70 ans suivie des catégories 50-60 ans et 70-80ans (**Figure 02**).

Les adénocarcinomes ont représenté l'essentiel de notre étude avec près de 60% des cas suivi des CBNPC-NOS avec près de 30% et 6% par les carcinomes épidermoïdes enfin 5% des cas de carcinomes inclassés (**Figure 03**).

Dans les adénocarcinomes (108 cas), l'anticorps TTF1 a été réalisé dans 82% des cas, dans environ 18% ce marquage n'était pas nécessaire car la morphologie et la corrélation clinico-radiologique a permis de poser le diagnostic (**Figure 04**).

Parmi ces 82% de cas d'adénocarcinome ou l'anticorps TTF1 a été réalisé : 55% étaient positifs et 27% étaient négatifs (**Figure 04**).

Le score PD-L1 était négatif dans 85% des cas de CBNPC, positif ($\geq 1\%$) dans 12% des

cas, avec une positivité faible (1-49%) dans 7% des cas et une forte positivité dans 5% des cas (**Figure 05, Tableau 01**).

La positivité retrouvée dans tous nos cas a été observée sur les cellules tumorales. Il n'a pas été retrouvé de positivité sur les cellules inflammatoires (clone SP142).

Dans 2% des cas l'examen était non contributif (NC) par épuisement de blocs.

Les mutations EGFR ont été retrouvées dans 18 cas (10% de toute notre série), parmi ces cas positifs, 9 cas (50%) de suppression de l'exon 19 et 3 cas (16%) de l'insertion de l'exon 19, 1 cas (5%) de mutation G719A/C/S, 4 cas (22%) de mutation L858R, 1 cas (5%) de mutation S7681 (**Figure 06.a, Figure 06.b**).

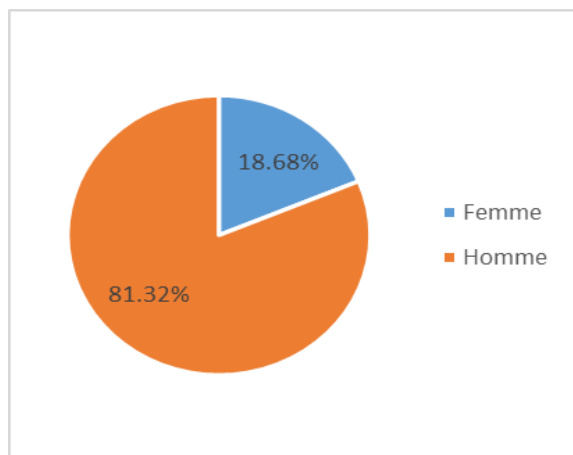


Figure 01 : Répartition selon le sexe.

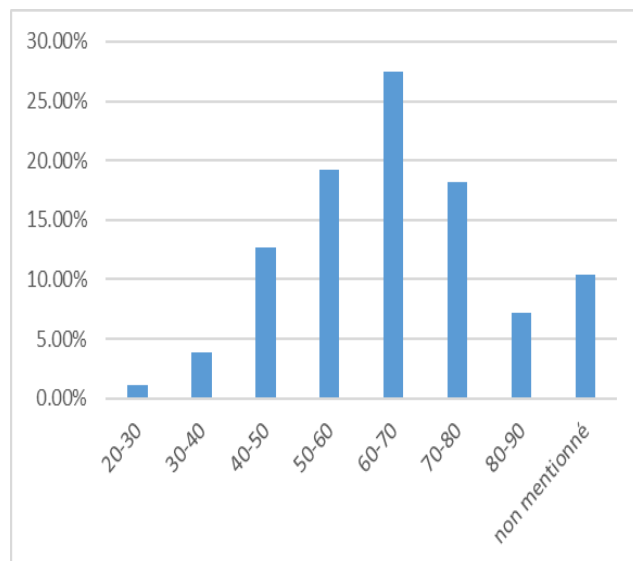


Figure 02 : Répartition selon l'âge

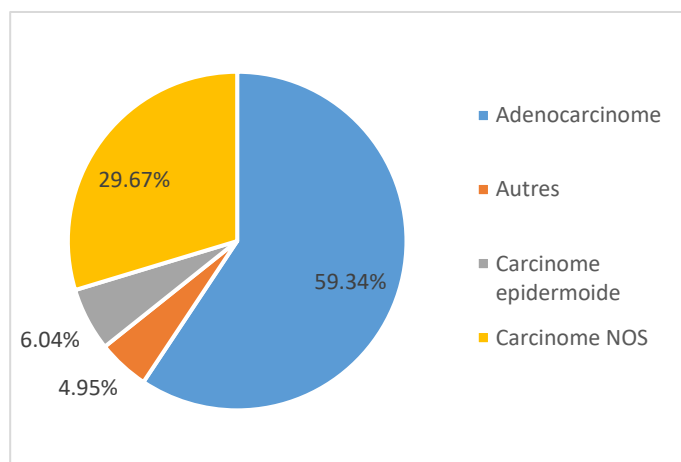


Figure 03 : Répartition selon le type histologique.

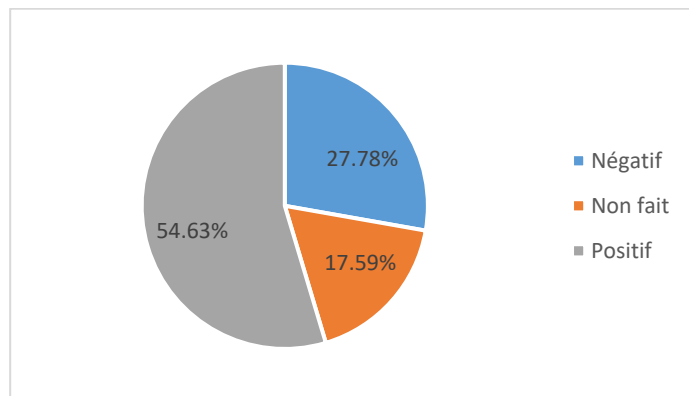


Figure 04 : Répartition selon la positivité du TTF1 dans l'adénocarcinome

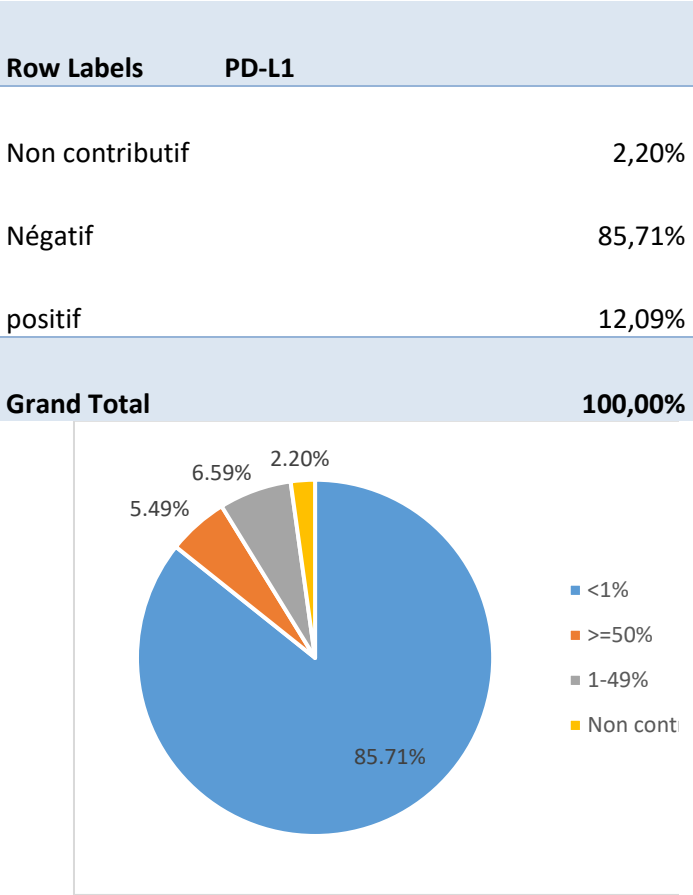


Tableau 01 : Répartition selon le score PD-L1

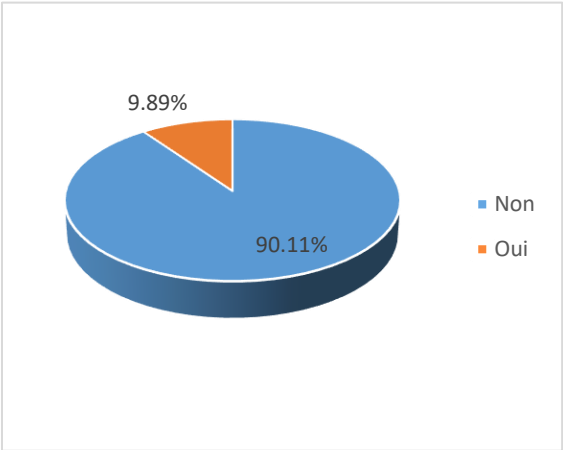


Figure 06.a: Répartition selon les mutations EGFR.

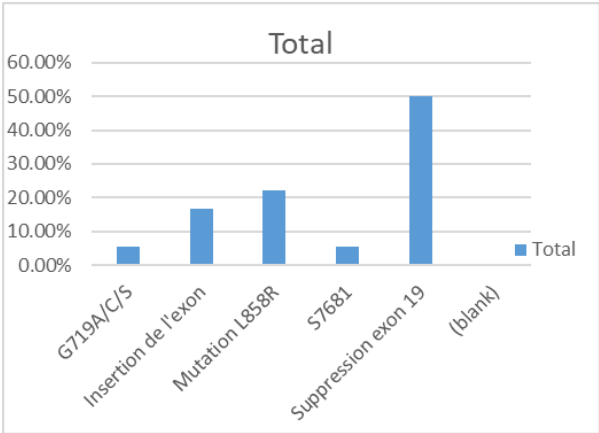


Figure 06.b: Répartition selon le type de mutations EGFR.

L'expression de PD-L1 dans les CBNPC a été comparée aux facteurs clinico-pathologiques :

Chez les femmes la positivité du PD-L1 n'est retrouvé que dans près de 2% des cas alors que chez les hommes cette positivité est plus élevée retrouvé dans plus de 10% (Figure 07).

En comparant l'âge avec l'expression du PD-L1, nous remarquons que la positivité du PD-L1 était plus élevée dans la catégorie 70-80ans suivie des tranches d'âge 50-60 ans et 60-70ans (Figure 08).

L'expression du PD-L1 par rapport au type histologique a montré que la positivité est plus élevée dans les carcinomes épidermoïdes (plus de 27% des cas), les CBNPC-NOS (plus de 18%) et les carcinomes inclassés (22% des cas) que dans les adénocarcinomes (près de 7% des cas) (Figure 09,12,13,14,15).

L'expression du TTF1 dans l'adénocarcinome n'influence pas le score du PD-L1 dans les adénocarcinomes car

dans les cas de TTF 1 positifs ou négatifs le taux de positivité du PD-L1 était de 1.85% (Figure 10).

Tous les cas positifs au PD-L1 ne présentaient aucune mutations EFGR, les mutations retrouvées ont été observées dans les cas PD-L1 négatifs (Figure11).

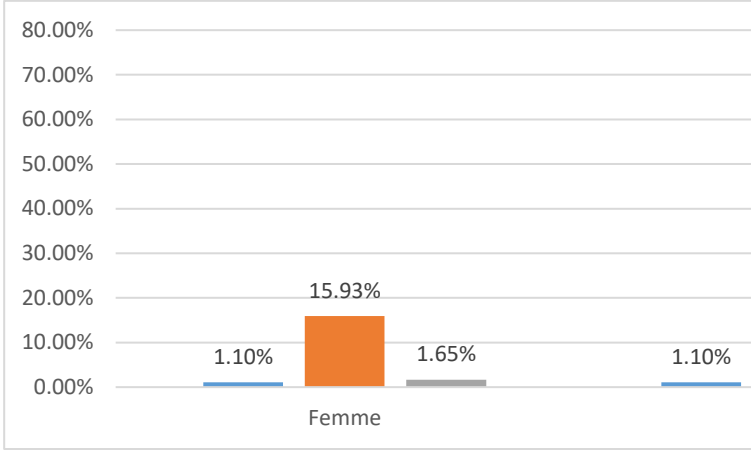


Figure 07 : Répartition du score PD-L1 selon le sexe.

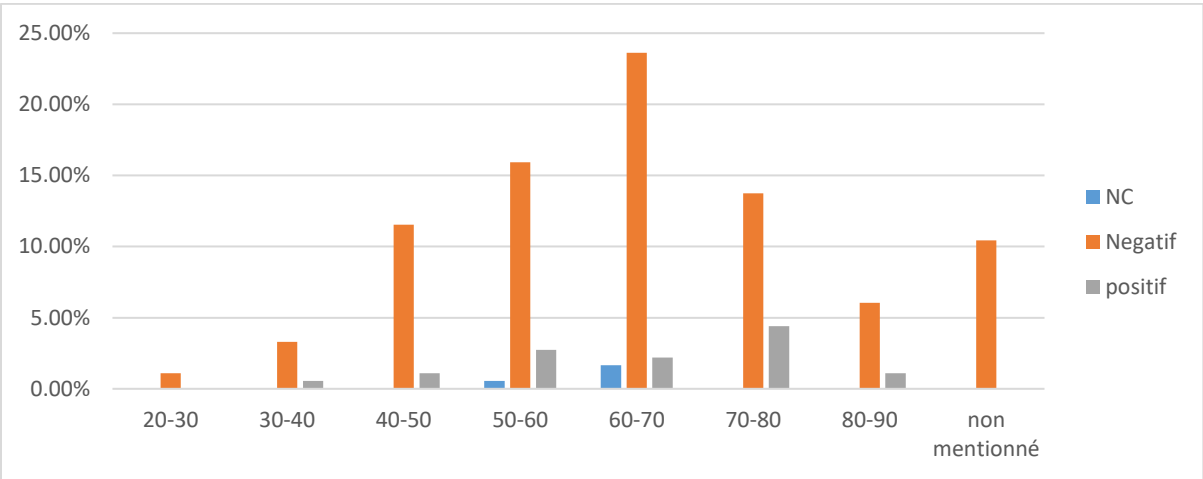


Figure 08 : Répartition du score PD-L1 selon l'âge.

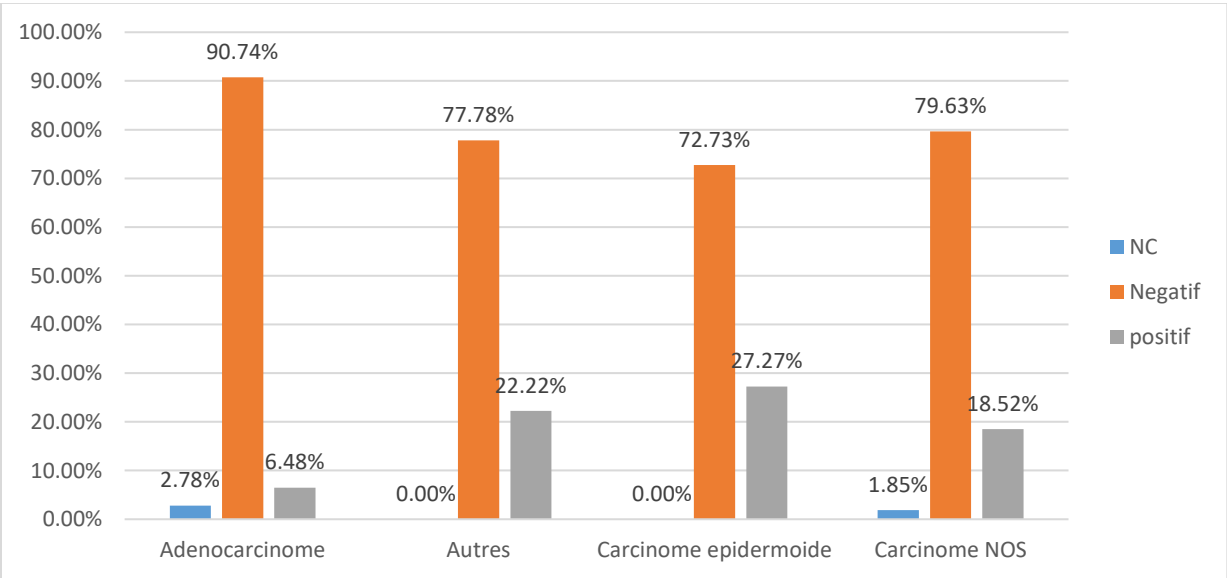


Figure 09 : Répartition du score PD-L1 selon le type histologique.

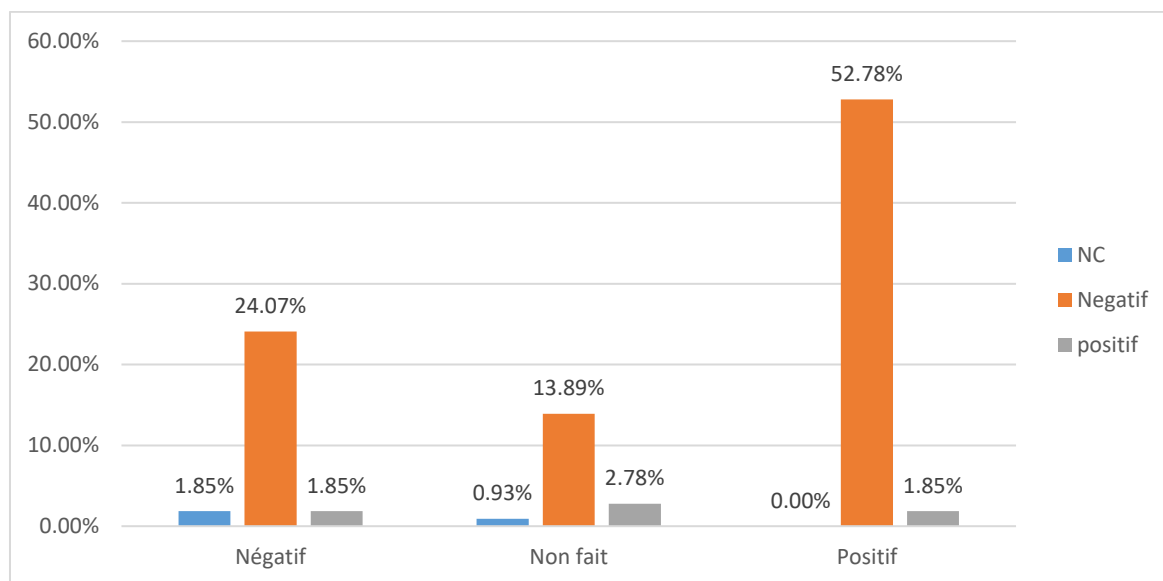


Figure 10 : Répartition du score PD-L1 selon l'expression du TTF1 dans les adénocarcinomes.

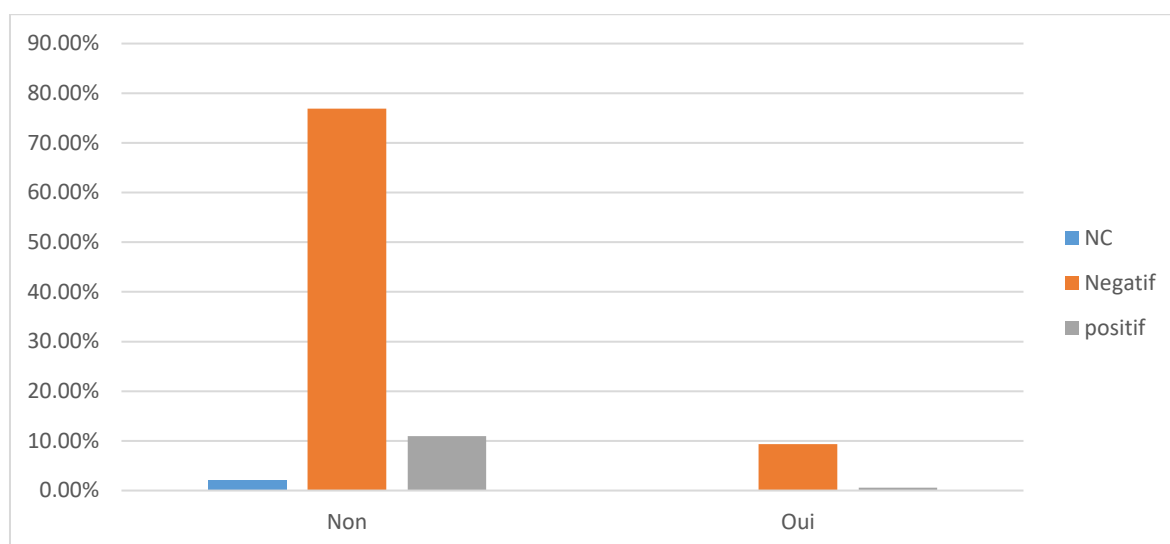


Figure 11 : Répartition du score PD-L1 selon la mutation de l'EGFR.

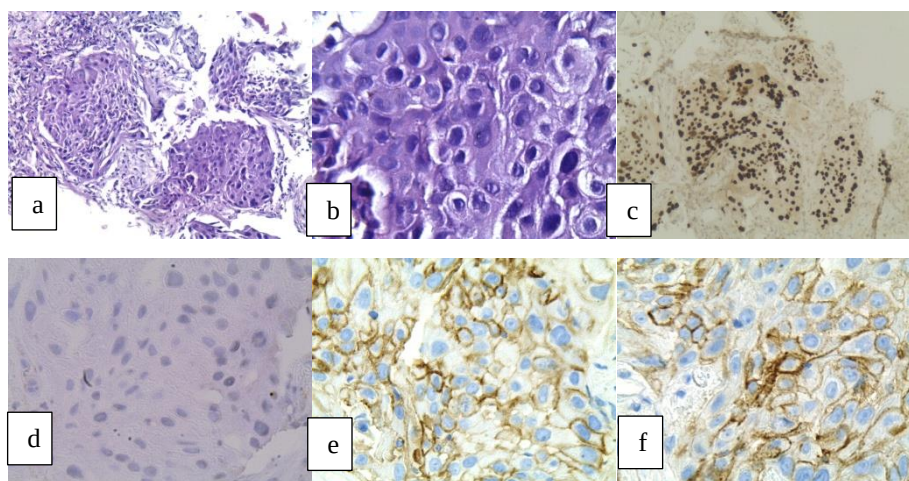


Figure 12 : Carcinome épidermoïde moyennement différencié : HE (a,b), P40 positif(c),TTF1 négatif(d),score PD-L1 $\geq$ 50% (e,f)

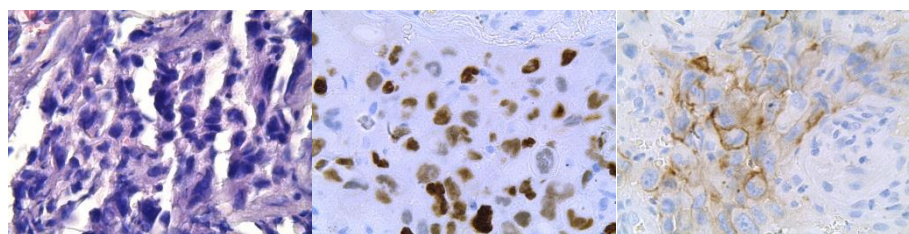


Figure 13 : Adénocarcinome : HE(a),TTF1 positif (b),score PD-L1 $\geq$ 50%(c)

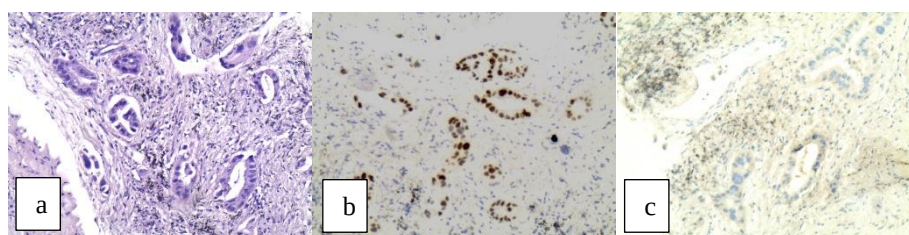


Figure 14 : Adénocarcinome:HE(a),TTF1 positif(b),score PD-L1 <1%(c)

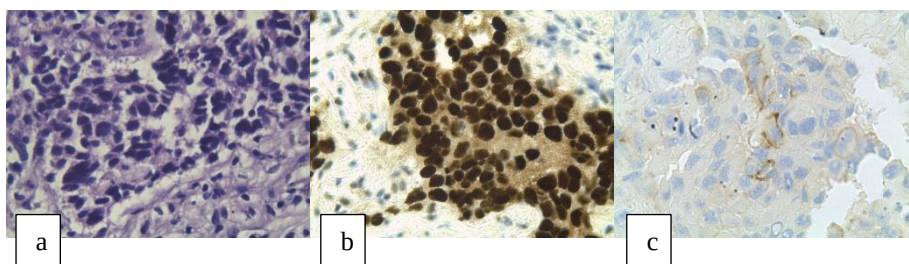


Figure 15 : Adénocarcinome : HE(a),TTF1 positif(b),score PD-L1 :1-49%(c)

Discussion

L'immunothérapie a ouvert de nouvelles perspectives dans le traitement des patients souffrant de CBNPC, mais elle présente également des effets indésirables. C'est pourquoi elle est généralement proposée aux patients ayant des scores de PD-L1 positifs.

Cette positivité est qualifiée de faible lorsqu'elle se situe entre 1 et 49 %. Dans ce cas, le patient pourrait avoir accès à une immunothérapie en deuxième ligne de traitement. En revanche, si ce score dépasse 50 %, le patient pourra bénéficier d'un traitement en première ligne (4).

L'expression du PD-L1 par les cellules cancéreuses et son interaction avec le PD-1 présent sur les lymphocytes T inhibe la réponse immunitaire, empêchant ainsi l'organisme de lutter efficacement contre ces cellules tumorales. De plus, le PD-L1 peut également être exprimé par diverses cellules du système immunitaire, telles que les macrophages et les lymphocytes B et T. Cela complique l'interprétation des résultats pour le pathologiste, car ces cellules inflammatoires peuvent se retrouver en présence des cellules tumorales. Par conséquent, leur positivité pourrait être confondue avec celle des cellules cancéreuses, augmentant ainsi le risque de faux positifs (5) (6) (4).

En plus du risque de faux positifs, le pathologiste fait face à un défi supplémentaire lorsqu'il s'agit d'évaluer le score de PD-L1 sur de petites biopsies ou des échantillons cytologiques. En effet, un marquage faible et localisé peut entraîner des résultats faussement négatifs (4).

Il existe plusieurs clones utilisés en immunohistochimie, et parfois, leur interprétation peut varier. De nombreuses études ont été menées à ce sujet, et leurs résultats convergent généralement : le pourcentage de cellules tumorales marquées est comparable entre les trois clones (22C3, 28-8 et SP263), tandis qu'il est plus faible avec le clone SP142. En revanche, le pourcentage de cellules immunitaires marquées reste globalement similaire pour les quatre clones. Cela rend la comparaison des études sur le PD-L1 complexe, rendant difficile l'établissement de paramètres clinico-pathologiques (7).

Il y a également une hétérogénéité tumorale concernant l'expression du marqueur PD-L1, ce qui peut expliquer les variations observées entre les résultats de biopsies et ceux des pièces de résection chirurgicale, également une réponse thérapeutique aux anticorps monoclonaux anti PD-L1/anti PD1 chez les patients avec un score PD-L1 négatif (7) .

Dans notre étude, nous avons remarqué une positivité du PD-L1 plus faible que les données de l'étude de **Pawelczyk K et al en 2019, également de l'étude de Cooper Wa et l'étude de Lin G et al** ou la positivité de ces études était entre 32 et 34%(7) (8) (9).

Cette différence des taux d'expression du score PD-L1 serait-elle due à l'utilisation de différents clones dans la même étude ou certains clone (SP142) aurait des expressions plus faibles donc plus difficile a distingué ce qui va engendrer plus de faux négatifs.

D'après plusieurs chercheurs, l'expression de la protéine PD-L1 varie largement d'une étude clinique à une autre concernant le CBNPC. En outre, les résultats relatifs à la corrélation entre l'expression du PD-L1 et les facteurs clinico-pathologiques montrent également des divergences significatives. La majorité des recherches ayant rapporté des niveaux élevés de PD-L1 (entre 50 % et 72,7 %) ont été réalisées sur des populations asiatiques. En revanche, dans les études portant sur des populations occidentales, l'incidence observée était inférieure, ce qui rejoint les conclusions d'autres travaux sur ce groupe ethnique(10) (11) (12).

Dans notre série nous avons retrouvé une positivité de PD-L1 plus importante chez le sexe masculin, cette prédominance a également été observée dans d'autres études comme celle de **Takeda et al en 2019** et celle de **Tomoyuki Miyazawa et al en 2019** et **Liam CK et al en 2023** (13) (14) (15).

Les différentes études réalisées n'ont pas montré de relation entre l'expression du PD-L1 et l'âge des patients (16).

Nous remarquons que l'expression du PD-L1 est plus importante pour le carcinome épidermoïde et le CBNPC-NOS que pour l'adénocarcinome, c'est ce qui a été observé dans l'étude de **Chen Q en 2019** et **Lin G et al en 2017** ou la positivité était plus importante dans le carcinome épidermoïde que dans l'adénocarcinome(17) (9).

Dans notre série, tous nos cas de PD-L1 positifs sont associés à un EGFR sauvage, nous n'avons pas retrouvé de mutation EGFR dans les cas PD-L1 positifs, c'est ce

qui a été observé également dans d'autres études comme celle de **Takeda et al en 2019** et **Chen Q et al en 2019** et de **C Li and al en 2020** (13) (17) (18).

Le pronostic des patients affichant un score positif de PD-L1 a été rapporté de diverses manières dans plusieurs études. Certaines recherches suggèrent que la présence de PD-L1 pourrait inhiber le système immunitaire, permettant ainsi aux cellules tumorales de se multiplier, ce qui entraînerait un pronostic moins favorable par rapport aux patients présentant un score négatif de PD-L1. (19) (11). D'autres chercheurs, en revanche, relèvent que le marqueur PD-L1 peut être lié à un pronostic favorable, à un pronostic défavorable, ou même à une absence de signification pronostique. Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par l'utilisation de techniques d'immunohistochimie (IHC) qui ne sont pas standardisées pour évaluer les niveaux de PD-L1 dans les tissus. Une autre explication pourrait être que l'expression de PD-L1 varie réellement entre différentes populations de patients atteints de cancer du poumon (20).

Conclusion

L'évaluation de l'expression du PD-L1 par le pathologiste permet de déterminer un groupe de patients éligible à l'immunothérapie, les paramètres clinico-pathologiques associés à l'expression de ce marqueur sont très variable et difficile à apprécier vue l'hétérogénéité des tumeurs, la complexité de son interprétation et la disponibilité de nombreux clones ce qui rend la comparaison des études et l'homogénéisation des paramètres plus délicate. Une étude avec un échantillon plus

large et l'utilisation du même clone refléterait mieux le profil de notre population.

References

- 1- Globocan world. 2022.
- 2- Globocan Algiers. 2022.
- 3- carcinome bronchique non à petites cellules. oncologik. [Online] january 30, 2024.
- 4- Kevin Washetine, Paul Hofman. L'immunohistochimie PD-L1 dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, perspectives d'avenir . revue francophone des laboratoires. janvier 2018, Vol. 2018, 498, pp. 39-48.
- 5- Parra ER, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) on Non-Small Cell Lung Carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2018 Feb;26(2):83-93, Vol. 26.
- 6- Shimoji M, Shimizu S, Sato K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1). Lung Cancer. 2016, Vol. 98, pp. :69-75.
- 7- Pawelczyk K, Piotrowska A, Ciesielska U, Jablonska K, Gletzel-Plucinska N, Grzegorzolka J, Podhorska-Okolow M, Dziegiel P, Nowinska K. Role of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Significance according to Clinicopathological. Int J Mol Sci. 2019 Feb 14, Vol. 20, 4, p. 824.
- 8- Cooper WA, Tran T, Vilain RE, et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. Lung Cancer. 2015, Vol. 89, 2, pp. :181-188.
- 9- Lin G, Fan X, Zhu W, Huang C, Zhuang W, Xu H, Lin X, Hu D, Huang Y, Jiang K, Miao Q, Li C. Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2017 Aug 12, Vol. 48, 8, pp. 83986-83994.
- 10- M, Mino-Kenudson. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? Cancer Biol Med. 2016 Jun, Vol. 13, 2, pp. 157-70.
- 11- Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. Lab Invest. 2014 Jan, Vol. 94, 1, pp. 107-116.
- 12- Schmidt LH, Kümmel A, Görlich D, Mohr M, Bröckling S, Mikesch JH, Grünewald I, Marra A, Schultheis AM, Wardelmann E, Müller-Tidow C, Spieker T, Schliemann C, Berdel WE, Wiewrodt R, Hartmann W. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. PLoS One. 2015 Aug 27, Vol. 10, 8.
- 13- Takeda M, Kasai T, Naito M, et al. Programmed Death-ligand 1 Expression With Clone 22C3 in Non-small Cell Lung Cancer: A Single Institution Experience. Clin Med Insights Oncol. . jan 9, 2019.
- 14- Tomoyuki Miyazawa, Hideki Marushima , Hisashi Saji , Koji Kojima , Masahiro Hoshikawa , Masayuki Takagi , Haruhiko Nakamura. PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer Including

Various Adenocarcinoma Subtypes. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019 , Vol. Volume 25, Issue 1, pp. Pages 1-9.

15- Liam CK, Yew CY, Pang YK, et a. Common driver mutations and programmed death-ligand 1 expression in advanced non-small cell lung cancer in smokers and never smokers. *BMC Cancer*. jul 14, 2023, Vol. 23, 1, p. 659.

16- M Evans, B O'Sullivan, F Hughes, T Mullis, M Smith, N Trim, P Tanriere. The clinicopathological and molecular associations of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: analysis of a series of 10,005 cases tested with the 22C3 assay. *Pathology & Oncology Research*,. Springer, 2020, Vol. 26, pp. 79-89.

17- Chen Q, Fu YY, Yue QN, et al. Distribution of PD-L1 expression and its relationship with clinicopathological variables: an audit from 1071 cases of surgically resected non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. Mars 1, 2019, Vol. 12, 3, pp. 774-786.

18- C Li, J Liu, Z Xie, F Zhu , B Cheng, H Liang, J Li, S Xiong, Z Chen, Z Liu , Y Zhao and al. PD-L1 expression with respect to driver mutations in non-small cell lung cancer in an Asian population: a large study of 1370 cases in China. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, . 2020, Vol. 12.

19- Ribas A, Tumeo PC. The future of cancer therapy: selecting patients likely to respond to PD1/L1 blockade. *Clin Cancer Res*. 2014 Oct 1, Vol. 20, 19.

20- Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 Expression in Lung

Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jul, Vol. 11, 7, pp. 964-75.